BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UND KLINISCHE BEFUNDE BEI DER B-STREPTOKOKKEN-INFEKTION DES NEUGEBORENEN UND SÄUGLINGS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
BARBARA FRANK
aus
Köln-Lindenthal

Bonn 1980

BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UND KLINISCHE BEFUNDE BEI DER B-STREPTOKOKKEN-INFEKTION DES NEUGEBORENEN UND SÄUGLINGS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
BARBARA FRANK
aus
Köln-Lindenthal

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. H. Brandis
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Kaulhausen

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. H. Brandis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Heismann, Bonn

INHALTSVERZEICHNIS Seite

1.	EINLEITUNG	3
2.	EXPERIMENTELLER TEIL	6
2.1.	Material, Methoden und Testprinzipien	6
2.1.1.	Äsculinspaltung	6
2.1.2.	Verhalten gegen 40 % Rindergalle	7
2.1.3.	Verhalten gegen 6,5 % NaCl	7
2.1.4.	Natriumhippuratspaltung	8
2.1.5.	CAMP-Test	8
2.1.6.	Bacitracinempfindlichkeit	10
2.1.7.	Hämolysetyp	10
2.1.8.	Minimale Hemmkonzentrationen	10
2.2.	Ergebnisse	12
2.2.1.	Äsculinspaltung	12
2.2.2.	Verhalten gegen 40 % Rindergalle	12
2.2.3.	Verhalten gegen 6,5 % NaCl	12
2.2.4.	Natriumhippuratspaltung	12
2.2.5.	CAMP-Test	13
2.2.6.	Bacitracinempfindlichkeit	13
2.2.7.	Hämolysetyp	14
2.2.8.	Minimale Hemmkonzentrationen	15
2.3.	Diskussion	17

		Seite
3.	KLINISCHER TEIL	24
3.1.	Allgemeines	24
3.2.	Infektionen vom early - onset - Typ	25
3.2.1.	Fallberichte	25
3.2.2.	Allgemeine Ergebnisse	26
3.2.2.1.	Krankheitsbilder	26
3.2.2.2.	Mikrobiologische Befunde	27
3.2.2.3.	Therapie	28
3.3.	Infektionen vom late - onset - Typ	35
3.3.1.	Fallberichte	35
3.3.2.	Allgemeine Ergebnisse	36
3.3.2.1.	Krankheitsbilder	36
3.3.2.2.	Mikrobiologische Befunde	36
3.3.2.3.	Therapie	36
3.4.	B-Streptokokkenbesiedlung bei Neugeborenen	39
3.5.	Diskussion und Vergleich mit der Literatur	42
4.	Zusammenfassung	45
5.	Literaturverzeichnis	47

1. EINLEITUNG

Streptococcus agalactiae, der Erreger des gelben Galts, wurde erstmals Ende des vorigen Jahrhunderts von NOCARD und MOLLEREAU beschrieben (zit. nach SEELEMANN (66)). Er verursachte bei Rindern eine Eutererkrankung, die zum Versiegen der Milchproduktion führt. Aus diesem Grund erhielt er seinen Namen. Er galt als ausschließlich tierpathogen, bis 1935 LANCEFIELD und HARE (44) erstmals über das Vorkommen dieses Erregers beim Menschen, und zwar als ätiologisches Agens bei Puerperalinfektionen, berichteten. LANCEFIELD teilte die Streptokokken mit Hilfe eines Präcipitin - Tests in serologische Gruppen A - U ein, so daß man heute bei Streptococcus agalactiae auch von B-Streptokokken nach LANCEFIELD spricht. 1942 beschrieben RANTZ und KIRBY (59) Infektionskrankheiten beim Menschen durch B-Streptokokken. Daß B-Streptokokken auch ein bedeutender Grund für perinatale Erkrankung und Sterblichkeit waren, wurde 1961 von HOOD (37) und 1964 von EICKHOFF (21) festgestellt. Seit 1971 hat man der neonatalen B-Streptokokkeninfektion immer größere Bedeutung beigemessen, und heute wird der Streptococcus agalactiae von manchen Autoren als Hauptverursacher der Neugeborenensepsis betrachtet (z.B. 72). Epidemiologie und Pathogenese der B-Streptokokkeninfektionen wurden von FRANCIOSI (28) sowie BAKER und BARRETT (4) einigermaßen abgeklärt. Diese Autoren berichten über die gleichen klinischen Symptome, die spezifisch für B-Streptokokkeninfektionen sowohl in der perinatalen als auch in der späteren Neugeborenen-Phase sind. Dabei unterscheiden sie zwei verschiedene Krankheitsbilder: den early-onset-Typ und den late-onset-Typ.

Beim early-onset-Typ treten innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt Symptome wie Atemnotsyndrom und Schock in Verbindung mit Sepsis auf. Es stellte sich heraus, daß die in den Abstrichen der Neugeborenen gefundenen Untergruppen der B-Streptokokken mit denen aus den Vaginalabstrichen der Mütter identisch waren und daß

die Erkrankung meist nach Geburtskomplikationen auftrat.
All dies deutete darauf hin, daß Infektionen vom early-onset-Typ intra partum erworben wurden.

Eine B-Streptokokkeninfektion kann meist sowohl klinisch als auch radiologisch mit Atemnotsyndrom (hyalines Membransyndrom) in Zusammenhang gebracht werden. Liegen bei einem Neugeborenen sowohl ein vorzeitiger Blasensprung als auch Zeichen eines Atemnotsyndroms vor, so sollte immer eine B-Streptokokkeninfektion vermutet werden. ABLOW et al. (1) stellten fest, daß Apnoe und Schock während der ersten 24 Stunden eine Sepsis vermuten lassen. Ihre Beobachtung, daß ein bedeutend niedrigerer 0_2-Druck des Beatmungsgerätes bei Kindern mit B-Streptokokkeninfektion vom early-onset-Typ benötigt wird, um die arterielle Sauerstoffspannung höher als 50 mm Hg zu halten - im Gegensatz zu Kindern mit Atemnotsyndrom anderer Genese - ist insofern von Bedeutung, als dadurch eine größere Genauigkeit bei der Diagnose erreicht wird und somit eher mit der Antibiotikabehandlung begonnen werden kann. Sie empfehlen auch die mikroskopische Untersuchung des aspirierten Mageninhalts auf grampositive Kokken bei Kindern mit Atemnotsyndrom.

Im Gegensatz dazu tritt eine B-Streptokokkeninfektion vom late-onset-Typ frühestens nach sieben Tagen auf und ist nicht intra partum erworben. Meningitis wird in fast allen Fällen diagnostiziert. Tritt Meningitis auf - das gilt für early- und late - onset-Typ -, so werden meist B-Streptokokken vom Serotyp III gefunden (5, 28). Die Prognose für Kinder mit dem late-onset-Typ ist dabei besser als bei den Kindern mit dem early-onset-Typ. Im Falle eines Überlebens treten jedoch häufig neurologische Langzeitschäden auf (38).

Mittelohrentzündung, septische Arthritis, Osteomyelitis, Ethmoiditis, Gesichtscellulitis und Konjunktivitis können ebenfalls durch B-Streptokokken verursacht werden, ebenso asymptomatische Bakteriämie (22, 38, 49).

Die Entwicklung einer early-onset-Infektion kann so rapide verlaufen, daß selbst trotz sofortiger Antibiotika-Therapie nach Geburt das Neugeborene nicht am Leben erhalten werden kann. Deshalb sollte es als Ziel für die Zukunft angesehen werden, die Ursachen dieser Infektion zu beheben. Allerdings erfordert dies noch größere Einsicht in die Pathogenese und Epidemiologie. So bleibt im Moment nur, möglichst schnell das Vorliegen einer B-Streptokokkeninfektion zu erkennen und die antibakterielle Therapie einzuleiten.

Streptokokken der Gruppe B können bei Gram-gefärbten Abstrichen zwar als Kettenkokken identifiziert werden, morphologisch unterscheiden sie sich jedoch kaum von anderen Streptokokken. Da sie gut auf verschiedenen Nährmedien wachsen und auch durch Koloniemorphologie oder Hämolysetyp nicht eindeutig gegen Kulturen anderer Serogruppen abgegrenzt werden können, ist eine zweifelsfreie Identifizierung der B-Streptokokken nur mit Hilfe der Serotypisierung möglich. Nach FACKLAM und Mitarbeitern (24) ist " the best method of identifying the streptococci to grow pure colonies of the infecting organism, extract the group carbohydrate, and demonstrate a serological reaction between the extracted antigen and specific grouping antiserum". Wegen des Zeitaufwandes von der Reinkultur bis zur endgültigen Identifizierung wurden sowohl biochemische Methoden als auch serologische Techniken empfohlen, die es erlauben, den behandelnden Arzt schneller zu informieren.

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. Material, Methoden und Testprinzipien

In den folgenden Untersuchungen wurden B-Streptokokken-Stämme von Neugeborenen verwandt, deren klinische Daten uns zugänglich waren. Insgesamt 27 Stämme standen zur Verfügung. Die serologische Gruppenzugehörigkeit war mit der Technik der direkten Immunfluoreszenz (FITC-markierte Seren, Difco Laboratories, Detroit) oder mit der Gegenstromelektrophorese unter Verwendung eines Streptokokken-Autoklavierantigens (gruppenspezifische Antiseren, Fresenius, Bad Homburg) bestimmt worden.

KULTURMEDIEN:

1. Blutagarplatten
   Blood agar base (OXOID) 40 g
   Aqua dest. 1000 ml
   nach Abkühlung auf ca. 50 Grad Celsius hinzufügen von 10 % Hammelblut unter sterilen Bedingungen

2. Brain Heart Infusion (BHI)
   davon 37 g pro 1000 ml Aqua dest.

2.1.1. Äsculinspaltung

Die Äsculinspaltungsreaktion beruht auf einer Schwärzung des Kulturmediums unter Verschwinden seiner ursprünglichen Fluoreszenz. Dabei wird Äsculin in Äsculetin gespalten, das wiederum Eisen reduziert (33).

ANSATZ:

1,0 g		Äsculin (Merck)
0,5 g		Ferricitrat
5,0 g		NaCl
10,0 g		Pepton
1000	ml	Aqua dest.

In Röhrchen zu je 3ml abfüllen und bei 115 Grad Celsius 10 min. autoklavieren. Nach Beimpfung werden die Röhrchen bei 37 Grad Celsius 18 bis 24 Stunden bebrütet. Im positiven Fall erfolgt Schwärzung der Bouillon.

2.1.2. Verhalten gegen 40 % Rindergalle

Das Wachstumsverhalten bei Anwesenheit von 40 % Rindergalle wird oft gleichzeitig mit der Äsculinspaltungsreaktion geprüft. Wir führten beide Tests getrennt durch.

Es wurde Blutagar mit einem Zusatz von 40 % Rindergalle (papierfiltriert) verwendet. Der Ansatz wurde in Röhrchen zu 5 ml abgefüllt und 20 Minuten bei 121 Grad Celsius autoklaviert. Nach Abkühlung auf 45 Grad Celsius wurde pro Röhrchen 0,5 ml Hammelblut hinzugegeben. Die in Schräglage erstarrten Röhrchen wurden beimpft und bei 37 Grad Celsius bebrütet (33).
Wachstum innerhalb von 48 Stunden wurde als positiv gewertet.

2.1.3. Verhalten gegen 6,5 % NaCl

Eine weitere Möglichkeit, die Toleranz von B-Streptokokken gegenüber ungünstigen Milieueinflüssen zu prüfen, besteht darin, einer Nährbouillon 6,5 % NaCl zuzufügen und diese nach Beimpfung 24 bis 28 Stunden bei 37 Grad Celsius zu bebrüten. Danach prüft man auf Trübung bzw. Wachstum.

ANSATZ FÜR DIE NÄHRBOUILLON:	30,0 g	NaCl
	18,5 g	BHI
	500 ml	Aqua dest.

In Röhrchen zu je 3 ml abfüllen und 15 Minuten autoklavieren bei 120 Grad Celsius.
Im positiven Fall erfolgt eine Trübung der Bouillon.

2.1.4. Natriumhippuratspaltung

Bestimmte Streptokokkengruppen besitzen die Fähigkeit, Hippursäure in Benzoesäure und Glycokoll zu spalten (2, 66).
Der direkte Nachweis von abgespaltener Benzoesäure erfolgt durch langsame Zugabe eines Nachweisreagenz im Verhältnis 1:1. Bei Vorhandensein von Benzoesäure bleibt die vorhandene Trübung mindestens 10 Minuten bestehen.

ANSATZ FÜR DIE NÄHRBOUILLON:

5,0 g Natriumhippurat
18,5 g BHI
500 ml Aqua dest.

In Röhrchen zu je 3 ml abfüllen und 15 Minuten bei 120 Grad Celsius autoklavieren.

ANSATZ FÜR DAS NACHWEISREAGENZ:

12 % - $FeCl_3$ - Lösung mit
0,2 bis 0,25 - % konz. HCl

2.1.5. CAMP-Test

Der CAMP-Test, genannt nach seinen Beschreibern CHRISTIE, ATKINS und MUNCH-PETERSEN (17), beruht auf der gegenseitigen Beeinflussung ß-toxinbildender Staphylokokken und Strep-

tokokken der Gruppe B. Dabei kommt es zur Ausbildung einer Hämolyse mit ß-Charakter durch Kolonien von primär nicht hämolysierenden B-Streptokokken im Einflußbereich des Staphylokokken-ß-Toxins (67).

Der CAMP-Test, auch CAMP-Lysis oder CAMP-Phänomen genannt, läßt sich mit jedem ß-toxinbildenden Staphylokokkenstamm durchführen, wobei Stämme mit reiner ß-Toxinbildung vorzuziehen sind (33, 41, 67).

BARNUM (7) entwickelte den sogenannten Platten-CAMP-Test:
Man zieht vom Rand einer 5 - 6 %igen Rinder- oder Schafblutagarplatte bis zur Mitte einen Impfstrich des fraglichen Streptokokkenstammes und trägt rechtwinklig dazu einen Impfstrich eines ß-toxinbildenden Staphylokokkenstammes auf, so daß sich beide Striche beinahe berühren (67). Nach 18 bis 24 - stündiger Bebrütung bilden B-Streptokokken im Bereich der ß-Toxinzone eine durchsichtige Hämolysezone aus, die keil-, schalen- oder trichterförmig erscheint und vom quadratischen, zylindrischen oder becherförmigen Hämolysefeld, das häufig bei Streptokokken der Gruppen A, C und G beobachtet wird, unterschieden werden kann.

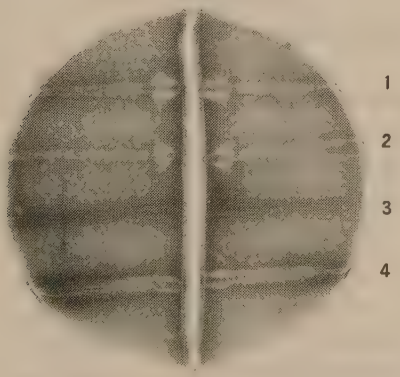

Abbildung 1: Ergebnis eines CAMP-Tests.
Geprüft wurden Streptokokken der serologischen Gruppen B (1 und 2), D (3) und A (4).

2.1.6. Bacitracinempfindlichkeit nach MAXTED (49)

Der Bacitracintest beruht auf der unterschiedlichen Empfindlichkeit von Streptokokken gegen das Antibiotikum Bacitracin. A-Streptokokken werden zu ungefähr 98 % gehemmt (33). Nach dichter Beimpfung einer Blutagarplatte mit dem zu prüfenden Streptokokkenstamm wird ein Bacitracinplättchen (Taxo A disc: 0,04 IE Bacitracin, BBL) aufgelegt. Nach 18-stündiger Bebrütung im CO_2 - Schrank bei 37 Grad Celsius werden die Durchmesser der Hemmzonen bestimmt.

2.1.7. Hämolysetyp

Die Prüfung des Hämolysetyps erfolgte nach fraktioniertem Beimpfen und Bebrüten einer Blutagarplatte im CO_2 - Schrank bei 37 Grad Celsius über ungefähr 24 Stunden.

2.1.8. Minimale Hemmkonzentrationen (MHK)

Die MHK-Bestimmung für Penicillin, Ampicillin und Gentamicin erfolgte im Reihenverdünnungstest. Nach entsprechenden Vorversuchen wurden die Faktoren und Bereiche für die Verdünnungsstufen der einzelnen Antibiotika festgelegt.

Von den 27 Stämmen wurde je eine Kolonie von einer Blutagarplatte in 5 ml BHI über 19 Stunden bei 37 Grad Celsius inkubiert. Nach 200 - facher Verdünnung in BHI, die zu einer Keimzahl von 5×10^5 bis 10^6 vermehrungsfähigen Keimen pro Ansatz führte, enthielt jedes der Röhrchen der Verdünnungsreihe:

2	ml	doppelt konzentrierte BHI
2	ml	Antibiotikum der entsprechenden Verdünnungsstufe in Aqua dest.
1	ml	B-Streptokokken-Suspension in BHI

Je ein Wachstumskontrollröhrchen enthielt 2 ml Aqua dest. ohne Antibiotikum. Nach einer Bebrütungszeit von 24 Stunden wurde auf Wachstum bzw. Trübung geprüft, wobei das erste Röhrchen einer Reihe, in dem kein Wachstum mehr stattfand, die MHK enthielt.

Für die Reihenverdünnungstests wurden folgende Antibiotika verwandt:

1.Penicillin: Penicillin G (Hoechst) N 456
Reg.-Nr. P 277-3 22.11.80

2.Ampicillin: Binotal (Bayer)
Reg.-Nr. B 345 15.3.78 H 4070

3.Gentamicin: Gentamicinsulfat (Merck)
Nr. 4863308

2.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

2.2.1. Äsculinspaltung

Alle Stämme der Gruppe D reagierten positiv, die der Gruppen A, C und G zeigten in 52 bis 83 % eine positive Reaktion. Von den B-Streptokokken spaltete nur ein Stamm (ca. 3,8 %) - auch bei mehrfacher Wiederholung - Äsculin zu Äsculetin.

2.2.2. Verhalten gegen 40 % Rindergalle

Streptokokken der Gruppen A und C wachsen nur schlecht in Anwesenheit von Rindergalle, während die der Gruppen B, D und G sich gegenüber Rindergalle als resistent erwiesen.

2.2.3. Verhalten gegenüber 6,5 % NaCl

Fast alle Stämme zeigten in Gegenwart von 6,5 % NaCl Wachstum. Lediglich bei den Streptokokken der Gruppe C wuchsen nur 57 % (n=12/21) der Stämme in Anwesenheit von 6,5 % NaCl.

2.2.4. Natriumhippuratspaltung

Natriumhippurat wurde von fast allen Streptokokken der Gruppen B und D gespalten. Bei den A-Streptokokken kam es in vier Fällen zur Hydrolyse, bei den C- und G-Streptokokken in keinem Fall.

2.2.5. CAMP-Test

Außer den B-Streptokokken, die alle einen positiven CAMP-Test zeigten, verhielten sich alle übrigen Stämme negativ.

2.2.6. Bacitracinempfindlichkeit

Bei 20 von 26 Stämmen der B-Streptokokken lag der Durchmesser der Hemmzone unter 10 mm. Dagegen betrug der Hemmzonen-Durchmesser der A- und G-Streptokokken immer mehr als 10 mm, bei den A-Streptokokken sogar bei 14 von 20 Stämmen mehr als 20 mm.

Tabelle 1: Ergebnisse der physiologischen und biochemischen Reaktionen

Serogruppe	(n)	Äsculinspaltung	Wachstum in Gegenwart von 40 % Rindergalle	Wachstum in Gegenwart von 6,5 % NaCl	Natriumhippuratspaltung	CAMP-Test	Bacitracin-Resistenz (HHD < 10mm)
A	(20)	11/20	3/20	20/20	4/20	0/20	0/20
B	(26)	1/26	26/26	26/26	26/26	26/26	20/26
C	(21)	11/21	4/21	12/21	0/21	0/21	3/21
D	(18)	18/18	18/18	18/18	17/18	0/18	14/18
G	(18)	15/18	18/18	18/18	0/18	0/18	0/18

n = Anzahl der untersuchten Stämme
HHD = Hemmhofdurchmesser

2.2.7. Hämolysetyp

Alle untersuchten Streptokokkenstämme der Gruppe A, B, C und G mit Ausnahme derer der Gruppe D, die zu 78 % keine Hämolyse zeigen, weisen ß-Hämolyse auf. Dabei erscheinen die Hämolysezonen aller B-Streptokokkenstämme trübe im Gegensatz zu denen der A-Streptokokken. Acht von 18 Stämmen der Gruppe C und vier von 18 der Gruppe G zeigen eine trübe Hämolysezone. Die vier Stämme der Gruppe D mit ß-Hämolyse weisen ebenfalls eine trübe Hämolysezone auf.

Tabelle 2: Bestimmung des Hämolysetyps

Sero-gruppen	(n)	keine Hämolyse	ß-Hämolyse	davon mit trüber Hämolysezone
A	(20)	—	20	—
B	(26)	—	26	26
C	(18)	—	18	8
D	(18)	14	4	4
G	(18)	—	18	4

2.2.8. Bestimmung der MHK bei B-Streptokokken

Die MHK-Werte der untersuchten Stämme lagen für Penicillin G zwischen 0,008 und 0,015 µg/ml und für Ampicillin zwischen 0,03 und 0,12 µg/ml (Tabelle 3). Der geometrische Mittelwert der MHK-Befunde als Maß der in - vitro - Aktivität lag für das Ampicillin mit 0,044 µg/ml um den Faktor 2,6 über dem des Penicillin (0,017 µg/ml). Für Gentamicin befanden sich alle Einzelwerte (Bereich 8 bis 64 µg/ml) wie auch der geometrische Mittelwert (30,4 µg/ml) außerhalb des therapeutisch realisierbaren Bereichs.

Tabelle 3: Antibiotikaempfindlichkeit der B-Streptokokken im Bouillonverdünnungstest (27 Stämme)

	Minimale Hemmkonzentration (µg/ml)											geometrischer Mittelwert der MHK
	0,008	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	...	8	16	32	64	
Penicillin	1	21	5									0,017
Ampicillin			13	13	1							0,044
Gentamicin								3	1	18	5	30,4

2.3. DISKUSSION

Streptokokken der Gruppe B können bei Gram-gefärbten Abstrichen zwar als Streptokokken identifiziert werden, morphologisch unterscheiden sie sich jedoch nicht von anderen Streptokokken. Sie wachsen gut auf verschiedenen Nährmedien. Eine eindeutige Identifizierung gelingt nach EICKHOFF (21) FACKLAM et al. (24), HEESCHEN et al. (35) und anderen nur mit der Präcipitinmethode nach LANCEFIELD (43) mit Extrakt- bzw. Antigenherstellung nach RANTZ und RANDALL (60). Dabei wird aus Reinkulturen eines Streptokokkenstammes das Gruppenkarbohydrat gewonnen und eine serologische Reaktion zwischen dem gewonnenen Antigen und dem spezifischen Gruppenantiserum durchgeführt. Wegen des hohen Zeitaufwandes von der Reinkultur bis zur endgültigen Identifikation und der Aufwendigkeit des Verfahrens wurde für die Routinediagnostik nach einfacheren und schnelleren biochemischen Methoden gesucht. Meist bestehen sie aus drei bis sieben verschiedenen Tests, die ein sogenanntes Ausschlußverfahren darstellen. Denn nach HEESCHEN et al. (35) - wie auch nach MILLER (53) - der aus diesem Grund nur die Identifizierung mit Hilfe der Immunfluoreszenz gelten läßt - ergab sich, daß die für einzelne Streptokokkengruppen als charakteristisch angegebenen biochemischen Merkmale (mit Ausnahme des CAMP-Tests) selten häufiger als in 80 bis 95 % der Fälle zu ermitteln waren.

HOOD et al. (37) schlagen neben dem Präcipitintest nach LANCEFIELD die Prüfung des Hämolysetyps, des pH-Wertes in Glucose: 4,2 - 4,8 (dagegen A-Streptokokken: 5,2), des Auflösens von menschlichem Fibrin - B-Streptokokken bilden keine Fibrinolysine (2)-, des Verhaltens gegenüber 40 % Rindergalle und den Bacitracintest sowie den Natriumhippurattest vor.

GORDON und SBARRA (31) halten die Differenzierung mit Hilfe des Natriumhippurattests, der Prüfung des Verhaltens gegenüber 40 % Rindergalle, 6,5 % NaCl und Taxo A discs für ausreichend.

BASCOM und NELYDIA (9) führten routinemäßig den Bacitracintest und den kombinierten Äsculin-Rindergalle-Test durch und typisierten bei Verdacht auf B-Streptokokken den fraglichen Stamm serologisch.

YOW (72) schlug fünf verschiedene Verfahren vor:Prüfung des Hämolysetyps, Bacitracintest, Natriumhippurattest, Prüfung des Verhaltens gegenüber 6,5 % NaCl und Äsculin mit 40 % Rindergalle. Da diese Versuchsreihe auch von dem amerikanischen Center for Disease Control (CDS) anstatt der Präcipitinmethode vorgeschlagen wird, haben wir diese Tests ebenfalls in unseren Versuchen durchgeführt, zusätzlich jedoch auch noch die diagnostische Wertigkeit des CAMP-Tests (17) geprüft und wie andere Autoren (41, 67) festgestellt, daß der CAMP-Test die eindeutigste Aussage über das Vorhandensein von B-Streptokokken zuläßt. Aus diesem Grund haben wohl auch BARTON et al. (8) den CAMP-Test neben dem Bacitracintest und der Differenzierung nach ß-Hämolyse und Morphologie als wichtigstes Unterscheidungskriterium angewandt. THAL und OBIGER (67), wie auch FUCHS et al. (29) bezeichnen den CAMP-Test als DAS Unterscheidungskriterium für B-Streptokokken. Auch DARLING (19) läßt neben der Präcipitinmethode nur den CAMP-Test gelten. Das Antibiogramm von BIECHTELER (12) ist laut KEXEL (41) nicht eindeutig genug zur Differenzierung, so daß KEXEL vorschlägt, entweder den Bacitracintest und den OBF-Test nach GUTHOF (32) (G-Streptokokken sind meist Optochin-empfindlich und Furacinresistent; Bacitracin dient zur Differenzierung von A-Streptokokken) oder, sofern man das Vorhandensein der beim Menschen relativ selten vorkommenden G-Streptokokken ausschließen kann, den verkürzten OBF-Test durchzuführen, wobei man die Prüfung der Resistenz gegenüber Optochin vernachlässigt. Da wir eine repräsentative Aussage über das biochemische Verhalten von Streptokokken erzielen wollten, haben wir, wie PATTERSON und HAFEEZ (55), die gleichen Versuche durchgeführt und kamen zu annähernd gleichen Ergebnissen.

2.3.1. Äsculinspaltung

PATTERSON und HAFEEZ (55) stellten fest, daß 99,5 % der D-Streptokokken Äsculin spalten, während B-Streptokokken diese Fähigkeit nicht besitzen. Der Test wird außerdem von YOW (72) und von HALLMANN und BURKHARDT (33) beschrieben, die ebenfalls hauptsächlich bei D-Streptokokken Äsculinspaltung beobachteten. Von anderen Autoren wurde der Test jedoch nicht routinemäßig durchgeführt.

2.3.2. Verhalten gegen 40 % Rindergalle

Unter unseren Stämmen wachsen A- aber auch C-Streptokokken in Gegenwart von 40 % Rindergalle schlecht, die der Gruppen B, D und G jedoch gut. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen HOOD et al. (37), die bei A-Streptokokken sogar kein Wachstum feststellten (bei uns immerhin in drei von 20 Fällen). Das Verhalten von Streptokokken gegen 40 % Rindergalle wurde außerdem von HALLMANN und BURKHARDT (33), PATTERSON und HAFEEZ (55) sowie GORDON und SBARRA (31) beschrieben, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen.

2.3.3. Verhalten gegen 6,5 % NaCl

Die Prüfung des Verhaltens von Streptokokken gegen 6,5 % NaCl erscheint als ungenaueste Differenzierungsmethode. Im Gegensatz zur Literatur zeigten alle unsere A-Stämme Wachstum; HALLMANN und BURKHARDT (33) sowie PATTERSON und HAFFEZ (55) stellten bei 1,9 % der A-Stämme kein Wachstum fest. Bei den Stämmen der Gruppen B und D fanden sie bei 80 % Wachstum, wogegen unsere B- und D-Stämme alle Wachstum aufwiesen. Streptokokken der Serogruppe C sind bei HALLMANN und BURKHARDT (33) gegenüber NaCl nicht resistent. Bei HAFEEZ und PATTERSON (55) wuchsen 15,4 % in 6,5 % NaCl. Aus den verschieden

ausgefallenen Ergebnissen könnte man einerseits folgern, daß dieser Test entweder stark von äußeren Einflüssen abhängig ist, andererseits auch, daß er relativ unspezifisch ist.

2.3.4. Natriumhippuratspaltung

Die Natriumhippurat-Spaltung wird von DARLING (19), PATTERSON und HAFEEZ (55), YOW (72), FERRIERI und WANNAMAKER (71) und HOOD et al. (37) zur bakteriologischen Gruppendifferenzierung mit hinzugezogen. Dabei wird nach einem von AYERS und RUPP (2) 1922 entwickelten Verfahren gearbeitet. Alle stellten fest, daß hauptsächlich Streptokokken der Gruppe B, aber auch solche der Gruppe D Natriumhippurat in Benzoesäure und Glycin spalten können, wogegen die der Gruppen A, C oder G unfähig waren, Natriumhippurat zu spalten (19). In unseren Versuchen waren jedoch auch vier Stämme der Gruppe A in der Lage, Natriumhippurat zu hydrolysieren.

2.3.5. CAMP-Test

Da man bei den bis hierhin beschriebenen biochemischen Versuchen keine eindeutigen Aussagen durch einen einzelnen Test bei der Differenzierung von B-Streptokokken erreichen kann (35), gilt der CAMP-Test immer noch als sicherste Möglichkeit zur Differenzierung von B-Streptokokken. Da sowohl in unseren Versuchen als auch bei GUTHOF (32), DARLING (19) und KEXEL (41) alle B-Streptokokken im Gegensatz zu den anderen Streptokokkenarten einen positiven CAMP-Test aufwiesen, kann man dieses Verfahren als hochspezifisch für die Differenzierung von Streptococcus agalactiae ansehen. Jedoch sei darauf hingewiesen, daß der positive CAMP-Test nicht immer ausreichend ist. So stellte OBIGER (67) fest, daß mit 1 - 1,5 % CAMP-negativen Gruppe-B-Stämmen zu rechnen ist.

FUCHS et al. (29) fanden sogar 2,7 % CAMP-negative B-Stämme. Bei HEESCHEN et al. (35) waren 2 % der B-Streptokokken CAMP-negativ, und auch PATTERSON und HAFEEZ (55) beobachteten solche Stämme. So wurde von verschiedenen Autoren (12, 41, 57) der CAMP-Test in Verbindung mit dem OBF-Test nach GUTHOF (32) zur Routinediagnostik der hämolysierenden Streptokokken herangezogen.
PULVERER (57) betrachtet beide Tests als ausreichend sicher für die Bestimmung der Lancefield-Gruppen A, B und G. Sofern der CAMP-Test nicht allein durchgeführt wird, sondern auch ein positiver Natriumhippurat- und ein negativer Äsculin-Test vorliegen (35), kann man mit fast hundertprozentiger Sicherheit auf das Vorliegen von B-Streptokokken schließen.

Obwohl sich herausstellte, daß der positive CAMP-Test mit größter Sicherheit das Vorliegen von B-Streptokokken anzeigt, sollen auch noch die Bestimmung der Bacitracinempfindlichkeit und des Hämolysetyps diskutiert werden.

2.3.6. Bacitracinempfindlichkeit

Der Bacitracintest nach MAXTED (49) ist oft der erste Test, der zur Differenzierung ß-hämolysierender Streptokokken in klinisch-mikrobiologischen Laboratorien durchgeführt wird.

Da dieses Verfahren auf Durchmesserbestimmung der Hemmhöfe beruht, kann jedoch nur eine grobe Unterteilung vorgenommen werden, die dann den Verlauf weiterer Untersuchungen bestimmen sollte.
Daß der Test nicht als einziges Kriterium gelten darf, betonen sowohl HEESCHEN et al. (35), PATTERSON und HAFEEZ (55) als auch KEXEL (41) und andere. HEESCHEN et al. fanden bei 4,2 % der A-Stämme Resistenz gegenüber Bacitracin und bei im Durchschnitt 15,2 % der übrigen Stämme Empfindlichkeit gegenüber Bacitracin. Bei PATTERSON und HAFEEZ waren alle A-Streptokokken sowie 6 % der B-Streptokokken und 7,5 % der

Nicht-A-Nicht-B-Streptokokken Bacitracin-empfindlich . Um eine größere Sicherheit bei der Differenzierung zu erreichen, wurde der Bacitracintest von GUTHOF (32) durch zusätzliche Verwendung von Optochin und Furacin als Testsubstanzen zum OBF-Test erweitert. Da dieser hauptsächlich der Differenzierung von G-Streptokokken dient (diese sind Optochin-empfindlich und Furacin-resistent, B-Streptokokken dagegen in beiden Fällen resistent und A-Streptokokken in beiden Fällen empfindlich), die beim Menschen ohnehin selten vorkommen, ist der einfache Bacitracin-Test - zumal im Zusammenhang mit dem CAMP-Test oder den anderen fünf von YOW (72) beschriebenen Möglichkeiten - nach unserer Meinung völlig ausreichend. C-Stämme kann man dann bei Bacitracin-Resistenz durch fehlende Natriumhippuratspaltung und D-Stämme aufgrund von Bacitracinresistenz und Äsculinabbau, A-Stämme dagegen mit Hilfe des negativen CAMP-Tests und Bacitracinempfindlichkeit gegen B-Stämme mit positivem CAMP-Test und Bacitracin-Resistenz abgrenzen.

2.3.7. Hämolysetyp

Die Kolonien der B-Streptokokken auf Blutagar unterscheiden sich nach 24 Stunden durch ihr äußeres Erscheinungsbild von denen anderer Streptokokkengruppen (z.B. A und C).

Die Kolonie ist gewöhnlich grau, weich und schleimig, oft größer als 2 mm im Durchmesser und von einer schmalen, trüben Hämolysezone umgeben (13). Obwohl das Hämolysin der Gruppe B-Stämme nichts mit dem sauerstofflabilen Streptolysin O zu tun hat (15), kann man eine Hämolyse entweder durch mikroskopische Untersuchungen des Oberflächenwachstums oder durch Inkubation unter reduzierter Sauerstoffspannung sichtbar machen. Kolonien ohne Hämolysezone kommen bei B-Streptokokken sehr selten vor (55). PATTERSON und HAFEEZ (55) fanden bei allen Streptokokken der Gruppen A, B, C und G ß-Hämolyse. Eine Ausnahme bildeten die Streptokokken der Gruppe D, bei denen sowohl keine als auch ß-Hämolyse auftrat. EICKHOFF (22) stellte fest, daß die Hämolysezone der B-Streptokokken viel schmaler und schlechter begrenzt ist als bei A-, C- und G-Streptokokken. Er fand jedoch auch anhämolytische B-Streptokokken-Stämme.

2.3.8. Antibiotikaempfindlichkeit der B-Streptokokken

Die Antibiotikaempfindlichkeit der B-Streptokokken wird schon seit Jahren untersucht. 1957 fanden JONES und Mitarbeiter (40) am Boston City Hospital, daß unter allen zwischen 1954 und 1955 isolierten Streptokokkenstämmen der Gruppen A, B, C, D, F und G die 55 Stämme der B-Streptokokken am wenigsten Penicillin-empfindlich waren, jedoch die MHK-Werte in therapeutisch realisierbaren Höhen lagen.

EICKHOFF (22) und FINLAND (26) untersuchten 1962 bis 1972 ungefähr 150 B-Stämme und fanden MHK-Werte von 0,005 bis 0,02 µg/ml. Auf dieser Studie aufbauend untersuchten PATTERSON und HAFEEZ (55) 1973 bis 1974 56 B-Stämme und stellten eine steigende Penicillinresistenz der B-Streptokokken fest; die MHK-Werte lagen zwischen 0,01 und 0,2 µg/ml. Nicht nur gegenüber Penicillin, sondern auch gegenüber anderen Antibiotika, wie zum Beispiel Ampicillin, Gentamicin und Erythromycin, bei dem sogar Resistenz vorlag, beobachtete man eine abnehmende Antibiotikaempfindlichkeit (26, 27). Neuerdings wird neben der Gabe von Penicillin, das immer noch als Mittel der Wahl zur Bekämpfung von B-Streptokokken angesehen werden muß (70), die Ampicillingabe oder eine kombinierte Therapie mit Ampicillin und Gentamicin vorgeschlagen. SCHAUF et al. (63) stellten jedoch fest, daß auch bei der kombinierten Verabreichung dieser Mittel sich die Effektivität nicht erhöhte und in der Wirkung der Gabe von Ampicillin ohne Gentamicin entsprach.

In unseren Reihenverdünnungstests zur MHK-Bestimmung erwies sich Gentamicin gegen alle Stämme als unwirksam, da es nur in Konzentrationen eine Wachstumshemmung bewirkte, die in vivo (zumal bei Säuglingen) nicht erreicht werden können. Auch bei Ampicillin lagen die minimalen Hemmkonzentrationen höher als bei Penicillin; dennoch ist die Gabe von Ampicillin konzentrationsmäßig möglich und wird auch von einigen Autoren anstatt Penicillin empfohlen; jedoch kommt es bei Ampicillin öfter zu Reinfektionen, (14). Da wir, wie auch SCHAUF et al. (63) (Schauf: 0,03 - 0,06 µg/ml) für Penicillin, die niedrigsten MHK-Werte fanden, empfehlen wir beim Vorliegen einer B-Streptokokkeninfektion, Penicillin infolge seiner höheren Wirksamkeit bei gleicher Konzentration dem Ampicillin vorzuziehen.

3. KLINISCHER TEIL

3.1. Allgemeines

Nachdem LANCEFIELD und HARE (44) sowie andere (30, 59) vor vierzig Jahren erstmals über die Bedeutung der B-Streptokokken bei neonatalen Infektionen berichtet hatten, findet man erst ab 1960 wieder sporadisch Beiträge über B-Streptokokken-Infektionen des Neugeborenen (37, 47, 48, 62). EICKHOFF und Mitarbeiter (21) beobachteten ab 1964 die zunehmende Bedeutung der B-Streptokokken-Infektion bei Neugeborenen. FEINGOLD et al. (25) sowie POLLOCK und DAHLGREN (56) bestätigten die Ergebnisse dieser Arbeit. In den letzten Jahren wurden das immer häufigere Auftreten von B-Streptokokken und die resultierenden Krankheitsbilder intensiver studiert, so daß es schließlich FRANCIOSI et al. (28) und BAKER et al. (3,4)gelang, zwei verschiedene Erkrankungstypen zu unterscheiden: den early-onset-Typ, bei dem Sepsis im Zusammenhang mit Meningitis innerhalb der ersten fünf Lebenstage, meist sogar schon am ersten Tag, auftritt - angezeigt wird dies durch Symptome wie Asphyxie oder respiratorisches Atemnotsyndrom und Schock (11, 18, 50, 54) - und den late-onset-Typ, bei dem nach anfänglicher Symptomlosigkeit die ersten Infektionszeichen frühestens nach sieben Tagen auftreten (22, 28, 50). Prädestiniert für Infektionen vom late-onset-Typ sind Frühgeborene oder Neugeborene mit zu geringem Geburtsgewicht (2, 3, 58). Ebenso spielen Risikogeburten, verursacht durch frühzeitigen Blasensprung, Sectio, verlängerte Geburtsdauer, Fruchtwasseraspiration, Fieber der Mutter unter der Geburt usw. eine bedeutende Rolle (22).

3.2. Infektionen vom early-onset-Typ

3.2.1. Fallberichte

Fall 1:

A.R.: geb. 04.05.1976, weiblich,
nach 24 Stunden verstorben

Der Säugling wurde nach 41 Wochen mit einem Geburtsgewicht von 3560 g nach vorzeitigem Blasensprung und nach einer Geburtsdauer von 22 Stunden spontan geboren. Die Apgar-Werte sind nicht bekannt.
Wegen respiratorischer Insuffizienz und nach massiver Fruchtwasseraspiration wurde das Kind sofort in ein Kinderkrankenhaus verlegt. Es stellten sich Hypoxie, Zyanose, Hypotonie und Hepatosplenomegalie ein. Die Atemgeräusche über der rechten Lunge waren abgeschwächt. Die Pulsfrequenz betrug 132/min, die Atemfrequenz 80/min. Die Blutgasanalyse ergab folgende Werte: pH: 7,16, pCO_2: 44 mm Hg, pO_2: 196 mm Hg, Bicarbonat 16,9 mval/l und BE – 11 mval/l.

Der Hämoglobingehalt betrug 15,4 g/dl; der Hämatokrit lag bei 46 Vol.%. Das Blutbild zeigte folgende Werte: Leukozyten 5000 / µl : 26 segmentkernige, 12 stabförmige, 2 eosinophile, 10 monocytäre, 50 Lymphocyten und 147.000 Thrombozyten.
Röntgenologisch war rechts ein Pneumothorax zu erkennen; die linke Lunge war „fast weiß", und der Herzschatten erreichte fast die Thoraxwand.
Der Säugling wurde sofort endotracheal beatmet und außerdem mit Natriumbicarbonat und Humanalbumin behandelt. Aufgrund der mikrobiologischen Befunde (B-Streptokokken in Rachen-, Nabel-, Ohr-Abstrichen sowie in Mageninhalt- und Blut-Kultur) wurde nach fünf Stunden eine Antibiotikatherapie mit Penicillin G, Ampicillin, Oxacillin und Tobramycin begonnen. Als Todesursache wurden perinatale Asphyxie, vorzeitiger Blasensprung, Fruchtwasseraspiration, B-Streptokokkensepsis, Pneumonie und rechtsseitiger Pneumothorax angegeben.

Fall 2:
G.E.: geb. 27.08.1977, weiblich

Der Säugling kam nach 41 Wochen mit einem Gewicht von 3640 g nach vorzeitigem Blasensprung (12 Std.) zur Welt. Der Apgar-Index betrug 8,9 und 10. Das Kind war auffallend blaß, hatte leichtes Fieber und ein etwas vorgewölbtes Abdomen, war aber sonst in gutem Allgemeinzustand. Die Pulsfrequenz betrug 152/min, die Atemfrequenz 60/min. Der Hämoglobingehalt betrug 15,6 g/dl, der Hämatokrit 42 Vol. %. Die Werte für das weiße Blutbild waren: Leukozyten 11600/µl, segmentkernige 42, stabförmige 18, monocytäre 6, Lymphocyten 32. Die Blutgasanalyse zeigte folgende Werte: pH: 7,28, pCO_2: 33,4 mm Hg, pO_2: 30,9 mm Hg, Bicarbonat: 15,1 mval/l und BE – 10 mval/l. Im Röntgenthorax waren Belüftungstörungen beider Lungen, Fruchtwasseraspiration und hyalines Membransyndrom erkennbar. Mikrobiologisch waren in Mekonium-, Blut- und Magensaft-Kultur B-Streptokokken nachweisbar. Die Antibiotikatherapie mit Penicillin G, Ampicillin und Tobramycin wurde im Alter von 51 Stunden begonnen und nach 14 Tagen bei Vorliegen negativer mikrobiologischer Befunde abgesetzt. Außerdem wurden Natriumbikarbonat und Glucose verabreicht und am 3. Tag eine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion durchgeführt. Vom 16. bis 18. Lebenstag wurde wegen Anstieg des Bilirubingehaltes von 7,5 auf 10,5 mg/dl eine Phototherapie durchgeführt. Nach 19 Tagen wurde der Säugling mit der Enddiagnose Anämie, Icterus praecox und B-Streptokokkensepsis entlassen.

3.2.2. Allgemeine Ergebnisse

3.2.2.1. Krankheitsbilder

Unter dem Patientengut der Bonner Kinderkliniken waren uns aus der Zeit zwischen 1975 und 1978 die Daten von 28 Neugeborenen mit B-Streptokokken Erkrankungen vom early-onset-Typ zugänglich, davon waren 15 männlich und 13 weiblich. Von den 15 Knaben erkrankten nur drei an Sepsis, wogegen von den 13 Mädchen acht an Sepsis oder Meningi-

tis erkrankten. Das Gestationsalter lag zwischen 28 und 43 Wochen. Elf der insgesamt 28 Kinder kamen als Frühgeborene zur Welt (weniger als 37 Wochen). Bei 17 Geburten war ein vorzeitiger Blasensprung zwischen 2 und 46 Stunden vorausgegangen. Allein bei acht der elf Kinder mit septischem Krankheitsverlauf bestand ein vorzeitiger Blasensprung. Das Geburtsgewicht lag zwischen 970 g und 4400 g; 13 Säuglinge wiesen ein Geburtsgewicht unter 3000 g auf.
Der Beginn der Symptome lag zwischen der ersten Lebensstunde und dem dritten Lebenstag. Bei den meisten Neugeborenen (21 von 28) zeigten sich jedoch schon Atemnotzeichen in Verbindung mit Zyanose und Krämpfen während der ersten Stunde. Der Apgarwert nach einer Minute lag bei neun Neugeborenen zwischen 8 und 10, bei elf Neugeborenen zwischen 5 und 7 und bei fünf Kindern unter 3; bei drei Kindern war der Apgar-Index nicht bekannt.
Röntgenologisch bestand bei sechs Neugeborenen Verdacht auf Fruchtwasseraspiration; bei drei Kindern wurde ein Pneumothorax (davon bei zweien beidseits) festgestellt; drei Kinder wiesen eine Pneumonie auf. Bei acht Säuglingen stellte man Atelektasen oder sonstige Belüftungsstörungen der Lunge fest. An hyalinem Membransyndrom waren drei, an Lungenfibrose zwei Neugeborene erkrankt (Tabellen 4 und 5).

3.2.2.2. Mikrobiologische Befunde

Als besonders aussagekräftig für die Diagnostik einer B-Streptokokkeninfektion erwiesen sich Kulturen von Gehörgangs-, Rachen- und Nabelabstrichen sowie solche von Mekonium und Mageninhalt. Die beiden letztgenannten Materialien sollten möglichst auch nativ vorliegen, um so mit Hilfe eines Grampräparates das gleichzeitige Vorkommen von grampositiven Diplokokken und Granulozyten (64) untersuchen zu können, da diese Konstellation hauptsächlich bei Kindern mit späteren Infektionskrankheiten bestand.

Wir stellten fest, daß der Nachweis von 5 bis 10 und mehr Granulozyten pro Blickfeld bei 1.000-facher Vergrößerung und das reichliche Vorkommen von grampositiven Diplokokken die Verdachtsdiagnose „intrauterine

B-Streptokokkeninfektion" rechtfertigt. Bei neun von fünfzehn Kindern mit einer early-onset-Infektion bestand diese Kombination im Grampräparat. Rachen-, Ohr- und Nabelabstriche ergaben ebenfalls häufig positive Kulturen.

Bei Verdacht auf B-Streptokokkeninfektion oder -sepsis sollte in jedem Fall eine Blut- oder Liquorkultur angelegt werden. So fanden wir unter den 13 Neugeborenen mit septischem Krankheitsverlauf zehn mit positiver Blutkultur. Außerdem ergaben die von anderen Körperstellen angelegten Kulturen bei jenen Kindern meist wesentlich stärkeres Wachstum von B-Streptokokken als Kulturen aus Abstrichen von den gleichen Körperstellen bei Kindern mit Infektionen ohne septischen Verlauf (Tabelle 6).

3.2.2.3. Therapie

Bei den elf Neugeborenen mit B-Streptokokken-Sepsis bestanden mit einer Ausnahme die Symptome schon in der ersten Lebensstunde, so daß bei sechs Kindern innerhalb der ersten sieben Stunden mit einer Antibiotikatherapie, die Penicillin G neben anderen Präparaten wie Ampicillin, Gentamicin usw. enthielt,begonnen wurde. Trotzdem starb ein Säugling nach 24 Stunden und ein weiterer nach zwölf Tagen.

Bei vier weiteren Kindern wurde erst nach 20 bis 46 Stunden mit der Chemotherapie begonnen, zwei davon überlebten, das dritte Kind, das erst nach 36 Stunden Ampicillin, Gentamicin und Carbenicillin (kein Penicillin G) erhielt, starb nach 48 Stunden, das vierte nach mehreren Wochen.
Bei den Kindern mit Erkrankungen ohne septischen Verlauf traten Symptome direkt nach der Geburt in zwölf Fällen auf, bei den übrigen fünf erst zwischen der achten und sechsunddreißigsten Stunde. Ebenso lag auch der Beginn der Antibiotikabehandlung entsprechend später: in sieben Fällen zwischen der ersten und elften Stunde, in sechs Fällen zwischen der 20. und 48. Stunde und in vier Fällen zwischen der 50. und 91. Stunde. Bis auf eine Ausnahme wurde allen Kindern neben verschiedenen anderen Antibiotika Penicillin G verabreicht. Alle 17 Kinder überlebten (Tabellen 7 und 8).

Tabelle 4: Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Befunde bei Sepsis/Meningitis vom early-onset-Typ

Nr.	Init.	Geschlecht	Geburts-Datum	SSW [2]	Geburtsgewicht (g)	Geburtsmodus	Vorzeitiger Blasensprung (Std.)	Beginn der Symptome (Std.)	Art der Symptome	Ausgang
1	LP	m [3]	25.06.75	39	4000	Sectio	46	1.	Asphyxie, Zyanose, Fieber, Pneumothorax	geheilt
2	MP	w [4]	03.07.75	43	3530	k.A. [1]	8,5	1.	Zyanose, Aspiration, Fieber, Ateminsuffizienz	Exitus nach 48 Std.
3	KR	m	27.08.75	38	3380	Zange	—	1.	Adaptationsstörung, Krämpfe, stöhn.Atmung	geheilt
4	SC	w	02.02.76	R [5]	2950	Sectio	48	1.	Zyanose, Amnionitis	geheilt
5	AR	w	04.05.76	41	3560	Spontan	22	1.	Asphyxie, Zyanose, Depressionszustand, Aspiration,Pneumoth.	Exitus nach 24 Std.
6	DO	w	12.05.76	34	3300	Spontan	—	1.	Zyanose, Asphyxie, Einzieh., Hypotonie, Krämpfe, keine Spontanatmung	Exitus nach 24 Std.
7	KS	w	06.09.76	40	3680	Spontan	24	1.	Zyanose, Asphyxie	geheilt
8	KÖ 2	m	13.09.76	37	2210	Spontan	—	1.	Dystrophie, Icterus praecox	geheilt
9	BR	w	11.02.77	37	3450	Sectio	18	1.	Leber vergrößert, Hypotonie	geheilt
10	GE	w	27.08.77	41	3640	Spontan	12	13.	Blässe, Abdomen gewölbt, Icterus praecox	geheilt
11	BI	w	13.01.78	28	970	Spontan	5	1.	Asphyxie, Ateminsuffienz, Blässe, Ödeme	geheilt

1: keine Angaben , 2: Schwangerschaftswochen, 3: männlich, 4: weiblich, 5: regelrecht,

Tabelle 5: **Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Befunde bei Infektionen ohne positive Blut-/Liquorkultur**

Nr.	Init.	Geschlecht	Geburts-Datum	SSW [2]	Geburtsgewicht (g)	Geburtsmodus	Vorzeitiger Blasensprung (Std.)	Beginn der Symptome (Std.)	Art der Infektions-Symptome	Ausgang
1	TC	m [3]	08.11.74	R	3600	Spontan	—	36.	Kopfhautabszeß, Hepatomegalie, Krämpfe, Hypotonie, Fieber, Ödeme	geheilt
2	SM	m	26.09.75	34	2000	k.A. [1]	26	1.	Asphyxie, Zyanose, schwache unregelmäßige Atmung, Ödeme	geheilt
3	HD	w [4]	30.0975	38	2300	Spontan	—	1.	Asphyxie, Depressionszustand, Hypotonie, Ödeme,	geheilt
4	MT	w	07.02.76	R [5]	3700	Spontan	—	8.	Blässe, Zyanose, Fieber, Kephalhämatom, Aspiration	geheilt
5	HE	m	07.04.76	40	3600	Spontan	—	12.	Einziehungen, Stöhnen, Akrozyanose, Fieber, schwache unregelmäßige Atmung, Krämpfe	geheilt
6	IK	m	23.04.76	40	4400	Spontan	—	1.	Asphyxie, Akrozyanose, Blässe, Hypotonie, Ödeme, schwache unregelmäßige Atmung	geheilt
7	NA	m	27.04.76	37	2300	Spontan	30	1.	Einziehungen, Hypotonie, Blässe, Atemnotsyndrom	geheilt
8	FE	m	25.05.76	k.A.	k.A.	Sectio	—	1.	Asphyxie, Fieber	geheilt
9	LF	w	25.05.76	R	3430	Spontan	35	1.	Ateminsuffizienz, Ikterus	geheilt
10	CA	w	29.05.76	R	2920	Spontan	2	1.	Dystrophie, Blässe, Akrozyanose, stöhnende Atmung Kopfödeme, feinblasiges Atemgeräusch (Aspir.-Pneu.)	geheilt

1: keine Angaben
2: Schwangerschaftswochen
3: männlich
4: weiblich
5: regelrecht

FORTSETZUNG von Tabelle 5.

Nr.	Init.	Geschlecht	Geburts-Datum	SSW	Geburtsgewicht (g)	Geburtsmodus	Vorzeitiger Blasensprung (Std.)	Beginn der Symptome (Std.)	Art der Infektions-Symptome	Ausgang
11	FN	m	30.06.76	35	k.A.	k.A.	—	1.	Ateminsuffizienz, Pneumonie Dystrophie, Krämpfe	geheilt
12	KL	m	19.11.76	38	3350	Spontan	—	1.	Stöhnen, schw. Atmung, Akrozyanose, Depressionszustand, Fieber, Vorwölbung des Oberbauches	geheilt
13	WE	m	10.12.76	34	2520	Sectio	40	1.	Asphyxie, Hypotonie, Atemnotsyndrom	geheilt
14	BÜ	w	02.05.75	36	1880	Spontan	48	1.	Dystrophie, Akrozyanose, Fieber	geheilt
15	PA	m	06.10.77	35	2250	Sectio	ja	1.	Dystrophie, Hypotonie, schwache Atmung, graue Haut	geheilt
16	DA	m	30.12.77	36	2340	Sponatn	23	1.	Depressionszustände, Blässe, Akrozyanose	geheilt
17	TP	m	08.12.76	41	3140	Spontan	—	1.	Part.Asphyxiesyndrom, Atemnotsyndrom, Akrozyanose, Blässe, Hypotonie	geheilt

Tabelle 6: Mikroskopische und kulturelle Befunde bei neonataler B-Streptokokken-Infektion

Untersuchungs-material	EARLY ONSET (n)	Kultur positiv	Grampräparat grampositive Kokken	Granulozyten	BESIEDLUNG (n)	Kultur positiv	Grampräparat grampositive Kokken	Granulozyten
Blut	(17)	10			(3)	0		
Liquor	(3)	2	1					
Mageninhalt	(18)	15	10	9	(1)	1	1	1
Rachen-Abstrich	(17)	11	8	1	(4)	2	2	0
Ohr-Abstrich	(15)	12	6	3	(2)		1	0
Nabel-Abstrich	(15)	14	5	1	(10)	10	5	0
Mekonium/Stuhl	(9)	9	3					

Tabelle 7: Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Antibakterielle Chemotherapie bei Sepsis/Meningitis vom early-onset-Typ

Nr.	Init.	Geschlecht	Beginn der Symptome (Std.)	Beginn der Chemotherapie (Std.)	Pen *	Am	Ge	To	Ce	Ca	Ox	Ausgang
1	LP	m 1	1.	4.	+	+				+		geheilt
2	MP	w 2	1.	36.		+	+			+		Exitus nach 48 Stunden
3	KR	m	1.	20.	+		+			+		geheilt
4	SC	w	1.	6.	+	+		+				geheilt
5	AR	w	1.	5.	+	+		+			+	Exitus nach 24 Stunden
6	DO	w	1.	1.	+	+	+	+				Exitus nach 12 Tagen
7	KS	w	1.	7,5.	+			+				geheilt
8	KÖ 2	m	1.	46.	+			+				geheilt
9	BR	w	1.	2.	+			+				geheilt
10	GE	w	13.	51.	+	+		+				geheilt
11	BI	w	1.	24.	+	+						Exitus nach 3-4 Wochen

* Pen = Penicillin, Am = Ampicillin, Ge = Gentamicin, To = Tobramycin, Ce = Cephalosporin, Ca = Carbenicillin, Ox = Oxacillin
1: männlich
2: weiblich

Tabelle 8: Neonatale B-Streptokokken-Infektion ohne positive Blut-/Liquorkultur. Antibakterielle Chemotherapie

Nr.	Init.	Geschlecht	Beginn der Symptome	Beginn der Chemotherapie (Std.)	Pen	Am	Ge	To	Ce	Ca	Ox	Ausgang
1	TC	m	3. Tag	69.	+		+			+		geheilt
2	SM	m	1. Std.	2.	+	+	+					geheilt
3	HD	w	1. Std.	40.	+	+	+					geheilt
4	MT	w	8. Std.	8.	+	+						geheilt
5	HE	m	12.Std.	30.	+	+		+				geheilt
6	LK	m	1. Std.	20.	+	+						geheilt
7	NA	m	1. Std.	11.	+	+	+		+			geheilt
8	FE	m		26.	+	+					+	geheilt
9	LF	w	1. Std.	48.	+	+						geheilt
10	CA	w	1. Std.	4.		+	+				+	geheilt
11	FN	m	1. Tag	24.	+	+		+		+		geheilt
12	KL	m	1. Std.	72.	+			+		+		geheilt
13	WE	m	1. Std.	50.	+						+	geheilt
14	BÜ	w	1. Std.	3.	+	+	+			+		geheilt
15	PA	m	1. Std.	4.	+							geheilt
16	DA	m	1. Std.	1.	+	+		+				geheilt
17	TP	m	1. Std.	91.	+							geheilt

Abkürzungen wie in Tabelle 7

3.3. Infektionen vom late-onset-Typ

3.3.1. Fallbericht

O.M. geb. 10.05.1977, weiblich

Ein 24 Stunden altes, reifes Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht von 3060 g und einer Temperatur von 37,8 Grad Celsius wurde wegen zyanotischer Mundwinkel und Nasenflügel sowie Verdacht auf Aspiration eingewiesen, jedoch nach 48 Stunden wegen Symptomlosigkeit wieder ins Geburtskrankenhaus zurücküberwiesen. Nach 21 Tagen wurde der Säugling wegen Zyanose, Hypotonie, mehrfachem Atemstillstand, systolischen Herzgeräuschen und Verdacht auf bakterielle Meningitis mit gespannten Fontanellen erneut eingewiesen. Die Temperatur betrug 38,4 Grad Celsius, die Pulsfrequenz 125/min, die Atemfrequenz 30/min. Die Blutgasanalyse ergab folgende Werte: pH 7,29, pCO_2 62 mm Hg, pO_2 56 mm Hg, Bicarbonat 30 mval/l und BE + 1,5 mval/l. Röntgenologisch Verdacht auf Aspiration und Thymushyperplasie. Ein Lungenödem war nicht auszuschließen. Mikrobiologisch-kulturell und mikroskopisch wurden B-Streptokokken neben Granulozyten in Blut-, Liquor- und Trachealsekretkulturen festgestellt. Der Säugling wurde maschinell beatmet und erhielt eine O_2-Zufuhr von 20-30 %. Antibiotisch wurden sofort nach Einlieferung Penicillin G, Ampicillin und Gentamicin gegeben. Zwischen dem 22. und 41.Tag wurden vermehrt tonisch-klonische Krämpfe beobachtet. Eine Lumbalpunktion ergab Pleocytose und Eiweißvermehrung. Der Krankheitsverlauf endete nach drei Monaten tödlich. Als Todesursachen wurden angegeben: multiple Hirnabzesse nach B-Streptokokken-Meningitis und Hydrocephalus internus.

3.3.2. Allgemeine Ergebnisse

3.3.2.1. Krankheitsbilder

Neben dem beschriebenen Fall von late-onset-Infektion fanden wir in den letzten drei Jahren nur noch zwei weitere Kinder, die ebenfalls nach zunächst unauffälliger postnataler Entwicklung akut nach drei bzw. neun Wochen an Meningitis erkrankten. Beide waren wie das erste Kind Mädchen. Bei allen Kindern traten Symptome wie Zyanose, Blässe, Stöhnen und schwache, unregelmäßige Atmung sowie eine erhöhte Temperatur von 37,8 - 40 Grad Celsius auf. Bei zwei Mädchen wurden systolische Herzgeräusche festgestellt. Röntgenologisch konnte man bei zwei Kindern den Verdacht auf Aspiration, Thymushyperplasie und Lungenödem nicht ausschließen. Bei einem Kind bestanden am Herzen - wie bei Sepsis üblich - sogenannte Infekthili.

3.3.2.2. Mikrobiologische Befunde

Bei allen drei Kindern ergaben Blut- und Liquorkulturen B-Streptokokken. Im Liquor wurden mikroskopisch grampositive Kokken, Granulozyten und Lymphozyten festgestellt.

3.3.2.3. Therapie

Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes erhielten zwei Kinder eine 0_2 - Zufuhr von 20 - 30 % und ein Kind von 30 - 40 %. Außerdem wurden zwei Säuglinge, von denen einer nach zwei Monaten starb, mit Penicillin G, Ampicillin und Gentamicin unmittelbar nach Vorliegen der bakteriologischen Befunde behandelt. Das dritte Kind wurde nicht antibiotisch behandelt, da es am zweiten Tag nach Einweisung in die Kinderklinik starb und der B-Streptokokkennachweis erst postmortal geführt wurde.

Bei dem überlebenden Kind lautete die Enddiagnose: Streptokokkensepsis und -meningitis, Hydrocephalus in- und externus, zentrale Bewegungsstörungen und Abducensparese. Das Kind konnte nach 111 Tagen entlassen werden (Tabellen 9 und 10).

Tabelle 9: Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Befunde bei Sepsis/Meningitis vom late-onset-Typ

Nr.	Init.	Geschlecht	Geburts-datum	SSW [2]	Geburts-gewicht (g)	Geburts-modus	vorzeit. Blasen-sprung	Beginn der Symptome	Art der Symptome	Ausgang
1	ZI	w [3]	22.11.75	k.A. [1]	3300	k.A.	k.A.	3. Woche	Stöhnen, Lippenzyanose, Krämpfe, Fieber, schwache Atmung, Hypotonie, Blässe	geheilt
2	VB	w	27.02.76	R [4]	2100	Spontan	k.A.	9. Woche	Stöhnen, aufstoßende Atmung, Blässe, Leukopenie	Exitus nach 2. Tag
3	OM	w	10.05.77	R	3060	k.A.	k.A.	21. Tag	Blässe, Hypotonie, Fieber, Krämpfe, gespannte Fontanellen	Exitus nach 3 Monaten

1: keine Angaben
2: Schwangerschaftswochen
3: weiblich
4: regelrecht

Tabelle 10: Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Antibakterielle Chemotherapie bei Sepsis/Meningitis vom late-onset-Typ

Nr.	Init.	Geschlecht	Beginn der Symptome	Beginn der Chemotherapie	Pen*	Am	Ge	To	Ce	Ca	Ox	Ausgang
1	ZI	w 1	29. Tag	29. Tag	+	+	+			+		geheilt
2	VB	w	9. Woche	—								Exitus nach 2 Tagen
3	OM	w	21. Tag	21. Tag	+	+	+					Exitus nach 3 Monaten

* Pen = Penicillin, Am = Ampicillin, Ge = Gentamicin, To = Tobramycin, Ce = Cephalosporin, Ca = Carbencillin, Ox = Oxacillin
1: weiblich

3.4. Neugeborene mit symptomloser B-Streptokokkenbesiedlung

14 weitere Neugeborene - acht Knaben und sechs Mädchen - davon vier Frühgeborene, sechs mit vorzeitigem Blasensprung und sechs Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 3000 g, waren zwar mit B-Streptokokken besiedelt, wiesen aber keine klinischen Symptome auf. Ihr Apgar-Index lag meist zwischen 8 und 10 (bei 12 von 14). Außerdem gelang der Erregernachweis meist nur an einer oder zwei Körperstellen - hauptsächlich in Rachen- und Nabelabstrichen (Tabelle 11).

In sieben Fällen wurden B-Streptokokken erst zwischen dem dritten und neunten Tag als Zufallsbefund festgestellt. Vier dieser Kinder erhielten keine Antibiotika. Insgesamt zehn Kindern wurden prophylaktisch Antibiotika verabreicht (Tabelle 12).

Tabelle 11: Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Befunde bei symptomloser Besiedlung

Nr.	Init.	Geschlecht	Geburts-Datum	SSW [1]	Geburts-gewicht (g)	Geburts-modus	Vorzeitiger Blasensprung (Std.)
1	PS	m [4]	09.01.75	38	3200	Spontan	———
2	KI	w [5]	23.01.75	36	2950	k.A.	1,5
3	BS	m	11.02.75	R [2]	4000	Spontan	———
4	BR	w	05.05.75	R	2750	Spontan	———
5	HE	w	21.08.75	R	3150	Sectio	48
6	MK	m	01.12.75	37	2350	Spontan	ja
7	SP	m	23.11.75	R	3850	Vakuum	———
8	LO	m	03.12.75	37	3050	Spontan	ja
9	DD	w	30.12.75	R	2950	Spontan	24
10	VW	w	11.08.76	R	3480	Spontan	———
11	KA	m	15.08.76	k.A. [3]	2490	Spontan	———
12	DE	w	30.08.76	R	3350	Sectio	ja
13	KÖ 1	m	13.09.76	37	1660	Spontan	———
14	BW	m	19.10.76	k.A.	3250	Spontan	———

1: Schwangerschaftswochen
2: regelrecht
3: keine Angaben
4: männlich
5: weiblich

Tabelle 12: Neonatale B-Streptokokken-Infektion. Antibakterielle Chemotherapie bei symptomloser Besiedlung

Nr.	Init.	Geschlecht	Beginn der Chemotherapie	B-Streptokokkennachweis am (Tag)	Pen [2]	Am	Ge	To	Ce	Ca	Ox
1	PS	m [3]	114. Std.	3	+		+			+	
2	KI	w [4]	3.Std.	1		+					
3	BS	m	150.Std.	6	+						+
4	BRÜ	w	——	4							
5	HE	w	1. Tag	1		+					
6	MK	m	——	1	+	+	+				+
7	SP	m	130.Std.	4		+	+			+	
8	LO	m	——	6							
9	DD	w	172.Std.	7	+						
10	VW	w	120.Std.	1		+					
11	KA	m	——	9							
12	DE	w	60.Std.	k.A. [1]	+						+
13	KÖ	m	42.Std.	1	+			+			
14	BW	m	——	1							

1: keine Angaben
2: siehe Tabelle 7
3: männlich
4: weiblich

3.5. Diskussion

Mc CRACKEN und SHINEFIELD (52) beobachteten in den Jahren 1954 bis Ende 1964 einen Wechsel der Erreger von Neugeborenen-Infektionen; waren es in den ersten fünf Jahren zu 96 % gramnegative Mikroorganismen, wie zum Beispiel Escherichia coli, so verschob sich in den folgenden sechs Jahren das Gewicht zugunsten der B-Streptokokken (74 %).
In Vaginalabstrichen von Schwangeren fand man in 4,6 % bis 25,4 % (3, 11, 28, 61) und bei 1,2 % bis 26,2 % ihrer Neugeborenen B-Streptokokken. B-Streptokokken-Infektionen traten jedoch nur bei 2 bis 2,9 von tausend Neugeborenen auf. Obwohl einige Autoren die Besiedlung der Mütter mit B-Streptokokken für die Infektion der Neugeborenen verantwortlich machen (28, 37, 47) und daher eine Antibiotikatherapie dieser Mütter vorschlagen, zeigten andere Autoren (5, 16, 22, 61, 72), daß eine B-Streptokokken-Besiedlung bei Neugeborenen zwar häufig vorkommt, jedoch meist symptomlos bleibt, es sei denn, andere Risikofaktoren wie Sero-Typ bzw. Virulenz der Keime, verminderte Abwehrkräfte des Neugeborenen kommen hinzu. In letzter Zeit wird auch dem Fehlen diaplazentar übertragbarer Antikörper gegen B-Streptokokken der Grund für eine Infektion zugeschrieben (52, 73).

Für die Art und Weise der Besiedlung Neugeborener mit B-Streptokokken gibt es zwei Theorien: Entweder wird das Ungeborene in utero von durch die Vagina aufsteigenden Keimen oder während der Passage durch die Geburtswege infiziert. So stellte man bei early-onset-Infektionen immer B-Streptokokken vom gleichen Serotyp bei Mutter und Kind fest (3, 4).
Dagegen ist bei late-onset-Erkrankungen die Kenntnis des Infektionsmodus noch recht lückenhaft: die Infektion könnte früher asymptomatisch auf dem Geburtsweg oder intrauterin (36) wie auch durch das Krankenhauspersonal, die Mütter oder andere besiedelte Säuglinge erworben sein (28, 42, 46, 55, 65).

Vergleicht man die Sterblichkeitsraten bei B-Streptokokkeninfektionen, die mit 28 bis 94 % angegeben werden (Tabelle 13), so kann man aus diesen laut PATTERSON und HAFEEZ (55) Schlüsse auf die Art der

Tabelle 13: Letalität bei neonatale B-Streptokokken-Infektion

Untersucher		Anzahl der Kinder	letaler Ausgang bei	in %
Hood et al. (37)		8	5	62
Eickhoff et al. (21)		10	4	40
Mac Knight et al. (46)		14	4	28
Butter und de Moor (16)		26	19	75
Bergqvist et al. (10)		16	5	31
Baker et al. (5)	e*	12	7	58
	l*	21	3	14
Franciosi et al. (28)		44	19	43
Horn (38)	e	6	3	50
	l	3	1	33
Quirante (58)		17	16	94
Ablow (1)		12	8	62
Hey et al. (36)		8	7	87
Hammersen (34)	e	8	7	88
	l	2	0	0
Vollmann (69)		3	16	52
Reid (61)	e	6	4	66
	l	1	1	(100)
		n (gesamt)	n(gesamt)	%(gesamt)
	e	190	124	65
	l	27	5	19
Eigene Untersuchungen	e	28	4	14
	l	3	2	66

* e = early-onset
l = late-onset

Erkrankung, ob early- oder late-onset, ziehen. Im Gegensatz zu vielen anderen Kliniken lag die Sterblichkeitsrate bei early-onset-Erkrankungen an Bonner Kliniken weitaus niedriger, nämlich bei nur 14 % der Kinder (Tabelle 13). Diese geringe Rate ist möglicherweise auf die sofortige Penicillintherapie bei Bekanntwerden des Vorliegens von B-Streptokokken zurückzuführen.

Auch in unserem Patientengut traten oligo- bis asymptomatische Erkrankungen durch B-Streptokokken auf (Tabelle11), wie sie auch von anderen (23, 34, 38, 39) beschrieben werden:
Nach unseren Erfahrungen an Neugeborenen in Bonner Kliniken stimmen wir mit anderen Autoren (1, 45, 58, 69) überein, daß bei Frühzeichen wie Atemnotsyndrom, Pneumonie, Schock oder hyalinem Membransyndrom sofort das Vorkommen von B-Streptokokken untersucht und sobald wie möglich eine Antibiotikatherapie mit Penicillin G begonnen werden sollte. Manche Autoren (45, 51, 61) halten es sogar für sinnvoll, bei diesen ersten Anzeichen die Penicillin-Therapie zu beginnen, ohne das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchungen abzuwarten.

Zur Vermeidung von Rezidiven sollte die Therapie frühestens fünf Tage nach negativem B-Streptokokkenbefund abgesetzt werden (14, 20, 68 70).

Im Gegensatz zu anderen Autoren, die Gentamicin und Ampicillin bevorzugen (10, 63), ergibt sich sowohl aus unseren in vitro - Untersuchungen, als auch aus der Praxis, daß Penicillin G das Mittel der Wahl in der Behandlung neonataler B-Streptokokken-Infektionen darstellt.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Im experimentellen Teil wurden sechs nicht-serologische Testprinzipien zum Nachweis und zur Abgrenzung von Streptokokken der serologischen Gruppe B gegen solche anderer Gruppen überprüft mit dem Ziel, B-Streptokokken einfach und schnell zu identifizieren.

Unter diesen Reaktionen erwies sich der CAMP-Test als die sicherste Methode zum Erkennen von B-Streptokokken. Dennoch sollte man ihn nicht allein durchführen sondern in Kombination mit anderen Verfahren wie Bacitracin-, Natriumhippurat- oder Äsculintests. So kann man C-Streptokokken bei Bacitracinresistenz durch fehlende Natriumhippuratspaltung, D-Stämme aufgrund ihrer Bacitracinresistenz und Äsculinspaltung, A-Stämme mit Hilfe des negativen CAMP-Tests und der Bacitracinempfindlichkeit gegenüber B-Streptokokken abgrenzen.
Im Reihenverdünnungstest wurden die minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G, Ampicillin und Gentamicin für B-Streptokokken bestimmt.
Die geometrischen Mittelwerte lagen für Penicillin G bei 0,017 µg/ml, für Ampicillin bei 0,044 µg/ml und für Gentamicin bei 30,4 µg/ml. Damit erwiesen sich alle geprüften Stämme als gut empfindlich gegen Penicillin, deutlich weniger empfindlich gegen Ampicillin, während gegenüber Gentamicin Resistenz bestand.

Im klinischen Teil werden Krankheitsdaten, mikrobiologische Befunde und Therapie bei Neugeborenen mit Infektionen vom early-onset-Typ, bei Kindern mit Infektionen vom late-onset-Typ und bei Neugeborenen mit B-Streptokokkenbesiedlung untersucht.

Bei den 28 Säuglingen mit early-onset-Infektionen lagen meist Zustand nach Frühgeburt (n = 12/28)und vorzeitigem Blasensprung (n = 16/28), daneben niedrige Apgarwerte vor. Die Symptome für eine Infektion (Blässe,Schock,Atemnot, Zyanose usw.) traten in fast allen Fällen unmittelbar nach der Geburt auf.

Der mikrobiologisch-kulturelle Nachweis der B-Streptokokken gelang neben Blut- und Liquorkulturen häufig auch aus Mageninhalt der Neonaten. Hierbei ergab sich meist aus dem gleichzeitigen Vorkommen von Granulozyten und kurzkettigen Streptokokken im Original-Grampräparat schon die Verdachtsdiagnose einer neonatalen B-Streptokokken-Infektion.

Unter den Kindern mit septischem Krankheitsverlauf starben trotz sofortiger Penicillingabe zwei von elf. Von vier weiteren Neugeborenen, die erst nach 20 - 46 Stunden Antibiotika erhielten (kein Penicillin), starben zwei. 17 Kinder mit B-Streptokokkeninfektion ohne septischen Verlauf erhielten sofort Penicillin und überlebten.
Bei den drei Säuglingen mit Infektionen vom late-onset-Typ traten Symptome erst nach drei bis neun Wochen auf. Blut- und Liquorkulturen enthielten B-Streptokokken. Trotz Penicillintherapie starb eins von zwei Kindern. Beim dritten Kind verschlechterte sich der Zustand so schnell, daß eine Therapie nicht mehr erfolgte und auch B-Streptokokken erst postmortal nachgewiesen wurden.
B-Streptokokkenbesiedlung ohne klinische Symptome wurde bei 14 Neugeborenen an meist nur einer Körperstelle wie Rachen oder Nabel gefunden. Zehn dieser Kinder erhielten prophylaktisch Penicillin G.

Im Vergleich zur Literatur lag die Sterblichkeitsrate bei Säuglingen mit B-Streptokokkeninfektion an den Bonner Kliniken weitaus niedriger, was möglicherweise auf die frühzeitige Therapie mit Penicillin G zurückgeführt werden kann, die bei Frühzeichen einer neonatalen Infektion wie Atemnotsyndrom, Schock oder hyalinem Membransyndrom wegen des zunehmend häufigeren Vorkommens von B-Streptokokken eingeleitet werden sollte.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABLOW, R.C., DISCROLL, S.G., EFFMAN, E.I., GROSS, I., JOLLES, C.J., UAUY, R. und WARSHAW, J.B. — A comparison of early-onset group B streptococcocal neonatal infection and the respiratory distress sydrome of the newborn. N.Engl. J. Med. 294, 65-70, 1976

2. AYERS, S.H. und RUPP, P. — Differentiation of hemolytic streptococci from human and bovine sources by the hydrolysis of sodium hippurate. J. infect.Dis. 30, 388-399, 1922

3. BAKER, C.J. und BARRETT, F.F. — Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. J.Pediat. 83, 919-925, 1973

4. BAKER, C.J. und BARRETT, F.F. — Group B streptococcal infections in infants: The importance of the various serotypes. J.Amer.med.Ass. 230, 1158-1160, 1974

5. BAKER, C.J. und BARRETT, F.F. — Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. J.Pediat. 82, 724-729, 1973

6. BAKER, C.J. und KASPER, D.L. — Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. N.Engl.J.Med. 294, 753-756, 1976

7. BARNUM, D.A. — The use of the CAMP-test for the rapid identification of streptococcus agalactiae. Rep. Ontario Veterinary Coll. 120, 1950

8. BARTON, L.L., FEIGIN, R.D. und LINS, R. — Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. J.Pediat. 82, 719-723, 1973

9. BASCOM, A.und NELYDIA, F. — Group B streptococcus in a general hospital.J.infect.Dis. 132, 561-567, 1975

10. BERGQVIST, G., HURVELL, B., MALMBORG, A.S., RYLANDER,M. und TUNELL, R. — Neonatal infections caused by group B streptococci. Scand.J.infect.Dis. 3, 157-162, 1971

11. BEVANGER, L. — Carrier rate of group B streptococci with relevance to neonatal infection. Infection 2, 123-126, 1974

12. BIECHTELER, W. — Beitrag zur Routinediagnostik hämolysierender Streptokokken (OBF-Test nach Guthof, CAMP-Test, Antibiogramm). Zbl.Bakt. Hyg. I. Abt., Orig. A 193, 48-59, 1964

13. BRAUNSTEIN, J., TUCHER, E.B. und GIBSON, B.C. — Identification and significance of streptococcus agalactiae (Lancefield group B). Amer.J.clin.Path. 51, 207-213, 1969

14. BROUGTHON, D.D., GROSSMANN, M. MITCHELL. W.G., HADLEY, W.K. und COHEN, M.S. — Recurrence of group B streptococcal infection. J.Pediat. 89, 183-185 1976

15. BUCHANAN, R.E. und GIBBONS, N.E. — Bergey's manual of determinative bacteriology: 8th ed., The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1974

16. BUTTER, M.N.W. und de MOOR, C.E. — Streptococcus agalactiae as a cause of meningitis in the newborn, and of bacteraemia in adults. Differentiation of human and animal varieties. Antonie v. Leeuwenhoek. 33, 439-450, 1976

17. CHRISTIE, R., ATKINS, N.E. und MUNCH-PETERSEN, E. — A note on a lytic phenomenon shown by group B streptococci. Aust.J.exp. med.Sci.22, 197-200, 1944

18. CHATTOPADHYAY, B. — Fatal neonatal meningitis due to group B streptococci. Postgrad. Med.J. Minneapolis, 51, 240-243, 1975

19. DARLING, C.L. — Standardization and evaluation of the CAMP-reaction for the prompt, presumptive identification of streptococcus agalactiae (Lancefield group B) in clinical material. J.clin.Microbiol. 2, 2171-2172, 1975

20. DORAND, R.D. und ADAMS, G. — Relapse during penicillin treatment of group B streptococcal meningitis. J.Pediat. 89, 188-190, 1976

21. EICKHOFF, T.C., KLEIN, J.O., DALY, A.K. und INGALL, D., — Neonatal sepsis and other infections due to group B ß-hemolytic streptococci. New Engl.J.Med. 271, 1221-1228, 1964

22. EICKHOFF, T.C. — Group B streptococci in human infection. in: Wannamaker, L.W. and Matsen J.M.: Streptococci and streptococcal diseases, Academic Press, New York, 1972

23. ELLIS, S.S., JOHNSON, A. und AUSTIN, L.L. — Group B streptococcal meningitis-associated with otitis media. Amer.J. Dis.Child. 130, 1003-1004, 1976

24. FACKLAM, R.R., PADULA, J.F., THACKER, L.G., WORTHMAN, E.C. und SCONGERS, B.J. — Presumptive identification of group A, B and D streptococci. Appl. Microbiol. 27, 104-113, 1974

25. FEINGOLD, D.S., STAGG, N.L. und KUNZ, L.J. — Extrarespiratory streptococcal infections, importance of the various serologic groups. New.Engl.J.Med. 275, 356-361, 1966

26. FINLAND, M. — Changing patterns of susceptibility of common bacterial pathogens to antimicrobial agents. Ann.Intern.Med. 76, 1009-1036, 1972

27. FLEURETTE, J., FLANDROIS, J.P., MOULIN, A. und CHASSIGNOL, S. — Caractères bactériologiques et sensibilité aux antibiotiques de 64 souches de Streptococcus agalactiae isolées en pathologie humaine. Path.Biol. 20, 457-462, 1972

28. FRANCIOSI, R.A., KNOSTMAN, J.D, und ZIMMERMAN, R.A. — Streptococcal neonatal and infant infections. J.Pediat. 82, 707-718, 1973

29. FUCHS, P.C., CHRISTY, L. und JONES, R.N. — Multiple-inocula (replicator) test for presumptive identification of group B streptococci. J.Clin.Microbiol. 7, 232-233, 1978

30. FRY, R.M. — Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. Lancet 1, 199-201, 1938

31. GORDON, J. und SBARRA, A.J. — Incidence, technique of isolation and treatment of group B streptococci in obstetric patients. Amer.J.Obstetr. Gynec. 126, 1023-1026, 1976

32. GUTHOF, O. — Ein einfacher Routinetest für die Gruppendifferenzierung von Streptokokken (Optochin, Bacitracin, Furacinblättchentest). Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt., Orig. A 183, 59-67, 1961

33. HALLMANN, L. und BURKHARDT, F. — Klinische Mikrobiologie, Thieme, Stuttgart, 50-58, 1974

34. HAMMERSEN, G., BARTHOLOMÉ, K., WILLE, L. und LUTZ, P. — Group B streptococci: A new threat to the newborn. Europ.J.Pediat. 126, 180-197, 1977

35. HEESCHEN, W., TOLLE, A. und ZEIDLER, H. — Zur Klassifizierung der Gattung Streptococcus. Zbl.Bakt. 205, 250-259, 1967

36. HEY, D.J., HALL, R.T., BURRY, V.F. und THURN, A.N. — Neonatal infections caused by group B streptococci. Amer.J.Obstetr.Gynec. 116, 43-47, 1973

37. HOOD, M., JANNEY, A. und DAMERON, G. — Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. Amer.J.Obstetr.Gynec. 82, 809-818, 1961

38. HORN, K.A., MEYER, W.T., WYRICK, B.L. und ZIMMERMAN, R.A. — Group B streptococcal neonatal infection. J.Amer.med.Ass. 230, 1165-1167, 1974

39. HOWARD, J.B. und Mc CRACKEN, G.H. — The spectrum of group B streptococcal infections in infancy. Amer.J. Dis.Child. 128, 815-818

40. JONES, W.F., FELDMAN, H.H. und FINLAND, M. — Susceptibility of hemolytic streptococci, other than those of group D, to eleven antibiotics in vitro. Amer.J.Clin.Path. 27, 164-167, 1957

41. KEXEL, G. — Biologische Routinediagnostik der hämolysierenden Streptokokken. Ärztl.Lab.11, 327-330, 1965

42. KVITTINGEN. J. — Beta-haemolytic streptococcus group B causing neonatal meningitis. Acta path.Microbiol.Scand. 74, 143-144, 1968

43. LANCEFIELD, R.C. — Serologic differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (group B). J.Exper.Med. 59, 441-458, 1934

44. LANCEFIELD, R.C. und HARE, R. — Serological differentiation of pathogenic and nonpathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. J.Exper.Med. 61, 335-349, 1935

45. LLOYD, D.J. und REID, T.M.S. — Group B streptococcal infection in the newborn. Acta paediatr.Scand. 65, 585-591, 1976

46. MAcKNIGHT, J.F., ELLIS, P.J., JENSEN, K.A. und FRANZ, B. — Group B streptococci in neonatal deaths. Appl.Microbiol. 17, 926, 1969

47. MAHER, E. und IRWIN, R.C. — Group B streptococcal infection in infancy, a case report and review. Pediatrics 38, 659-661, 1966

48. MANNIK, M., BARINGER, J.R. und STOKES, J. — Infections due to group B ß-hemolytic streptococci. Report of three cases and review of the literature. J.Engl.Med. 266, 910-913, 1962

49. MAXTED, W.R. — The use of bacitracin for identifying Group A hemolytic streptococci. J.Clin.Path. 6, 224-226, 1953

50. Mc CRACKEN, G.H. — Group B streptococci. The new challenge in neonatal infections. J.Pediat. 82, 703-706, 1973

51. Mc CRACKEN, G.H. — Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. Amer. J.Dis.Child. 128, 407, 1974

52. Mc CRACKEN, G.H. und und SHINEFIELD, H.R. — Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. Amer.J. Dis.Child. 24, 33-34, 1965

53. MILLER, T.C. — Emergency treatment of group B streptococcal disease, Symposium of the newborn. Pediat.Clin.N.Amer. 24, 501-508, 1977

54. NIESEN, M., MÜLLER, H.E. und SCHNEIDER, J. — B-Streptokokken-Infektionen. Zur Pathogenität der B-Streptokokken in Perinatal- und Neonatalperiode. Diagnose und Therapie, Fortschr. Med. 91, 986-992, 1973

55. PATTERSON, M.J. und HAFEEZ, A.E.B. — Group B streptococci in human disease. Bact.Rev. 40, 774-792, 1976

56. POLLOCK, H.M. und DAHLGREN, B.J. — Distribution of streptococcal groups in clinical specimens with evaluation of bacitracin screening. Appl.Microbiol. 27, 141-143, 1974

57. PULVERER, G. — Gruppendifferenzierung betahämolysierender Streptokokken mit Hilfe des OBF-Tests nach Guthof und des CAMP-Test. Zbl.Bakt. 204, 301-304, 1967

58. QUIRANTE, J.R., CEBALLOS, R. und CASSADY, G. — Group B ß-hemolytic streptococcus infection in the newborn. I. Early onset infection, Amer.J.Dis.Child. 128, 659-665, 1974

59. RANTZ, L.A. und KIRBY, W.M.M. — Serological and biological classification of hemolytic and nonhemolytic streptococci from human sources. J.infect.Dis. 71, 61-68, 1942

60. RANTZ, L.A. und RANDALL, E. — Use of autoclaved extracts of hemolytic streptococci for serologic grouping. Stanford Med.Bull. 13, 290-291, 1955

61. REID, T.M. — Emergence of group B streptococci in obstetric and perinatal infections. Brit.Med.J. 2, 533-536, 1975

62. REINARZ, J.A. und SANFORD, J.P. — Human infections caused by non group A or D streptococci. Medicine 44, 81-96, 1965

63. SCHAUF, V., DEVEIKIS, A., RIFF, L. und SEROTA, A. — Antibiotic-killing kinetics of group B streptococci. J.Pediat. 89, 194-198, 1976

64. SIDIROPOULOS, D., MURALT, G.v. MOSER, R. und STOCKMANN, R. — Früherfassung von Neugeborenen-infektionen durch Magensaftzytologie in: DUDENHAUSEN, J.W., SALING, E., SCHMIDT, E., (Eds.) Perinatale Medizin Bd. 6, Thieme Stuttgart, 336-340, 1975

65. STEERE, A.C., ABER, R.C., WARFORD, L.R., MURPHY, K.E., FEELY, J.C., HAYES, P.S., WILKINSON, H.W. und FACKLAM, R.R. — Possible nosocomial transmission of group B streptococci in a newborn nursery. J.Pediat. 87, 784-787, 1975

66. SEELEMANN, M. — Biologie der Streptokokken. Verlag Hans Carl, Nürnberg, 1954

67. THAL, E. und OBIGER, G. — Das CAMP-Phänomen des Streptococcus agalactiae und der neuen serologischen Gruppe 'U' sowie weiterer Bakterienarten. Berliner-Münchener tierärztl. Wschr. 7, 126-130, 1969

68. TRUOG, E.E., DAVIS, R.F. und RAY, C.G. — Recurrence of group B infection. J.Pediat. 89, 185-186, 1976

69. VOLLMANN, J.H., SMITH, W.L., BALLARD, E.T. und LIGHT, I.J. — Early onset group B streptococcal disease: Clinical, roentgenographic and pathologic findings. J.Pediat. 89, 199-203, 1976

70. WALKER, S.H., SANTOS, A.Q. und QUINTERO, B.A. — Recurrence of group B III streptococcal meningitis. J.Pediat. 89, 187-188, 1976

71. WANNAMAKER, L.W. und FERRIERI, P. — Streptococcal infections updated. Dis. a Month, Pediatrics a. Microbiol. at the University of Minnesota, 3-40, 1975

72. YOW, M.D. — Epidemiology of group B streptococcal infections. in: KRUGMAN, S. und GERSHON, A.A. (eds.): Infections of the fetus and the newborn infant, Alan R.Liss.Inc. New York, 159-166, 1975

73. ZIMMERMAN, R.A. und HILL, H.R. — Placental transfer of group A type-specific streptococcal antibody. Pediatrics 43, 809-814, 1969

Herrn Dr. Marklein und Herrn Prof. Brandis danke ich für die Überlassung des Themas und für ihre Unterstützung bei den Laboruntersuchungen und der Auswertung der Krankenberichte.

Den Herren Prof. Weber (Johanniter-Kinderklinik St. Augustin), Prof. Korte (Malteser-Krankenhaus, Bonn-Hardtberg) sowie Dr. Krahé (Kinderkrankenhaus Bonn-Dottendorf) und ihren Mitarbeitern gilt mein Dank für ihre Hilfe bei der Auswahl und Zusammenstellung der Krankenblätter.

LEBENSLAUF

Am 9. Mai 1955 wurde ich, Barbara Frank, als Tochter des Dipl.-Ing. Walter Frank und seiner Ehefrau Maria Frank, geborene Steinmetz, geboren. Ich besuchte von 1962 bis 1966 die katholische Volksschule Plittersdorf in Bad Godesberg und wechselte 1966 zum Neusprachlichen Heinrich-Hertz-Gymnasium Bad Godesberg, an dem ich 1974 die Reifeprüfung bestand. Im Winter 1974 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn und legte dort im Frühjahr 1977 die zahnärztliche Vorprüfung und im Januar 1980 die zahnärztliche Prüfung ab.